(D) 特許出願公表

# ◎公表特許公報(A)

平3-501025

@公表 平成3年(1991)3月7日

@Int.Cl. 4 A 61 K 31/557

優先権主張

勿発

織別配号 ABL ABV 庁内整理番号 7252-4C 審 査 請 求 未請求 予備審查請求 未請求

部門(区分) 3(2)

(全 11 頁)

**❷発明の名称** 緑内障または眼圧亢進の治療のためのプロスタグランジン誘導体

①特 願 平1-509228 6020出 顧 平1(1989)9月6日 ❷翻駅文提出日 平2(1990)5月2日 ❷国際出願 PCT/SE89/00475

**创国際公開番号 WO90/02553** 

砂国際公開日 平2(1990)3月22日

**70発 明 者 シエルンシャンフ, ヨハン・ド** 

スウェーデン国エス - 752 38 ウブサラ、ヴイツラヴエイエン

ウツベルトヴェー 明 者 レスル,バーラム 1ペー スウェーデン国エス - 754 49 ウプサラ、ヴィートコールスガタ

ン112

の出 願 人 フアーマシア・アクチエポラー

I

四代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

動指 定 国 AU,DK,FI,JP,NO,US

### 禁 求 の 範 囲

1) オノガ鉄は下記式:

(13) (14) (15-24) C B C - D - R

[式中、 C は炭素原子(数はカツコ内に要示)であり、 B は単純合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個の鎖であるが、場合によりへ テロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭 素原子上の愛換蓋はH、アルキル基、好ましくは炭素 原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、また はトドロキシル基であり、

R」はフェニル基のような環構造であり、宋世長であるか、またはCi~Ciアルキル基、Ci~Ciアルコキシン語、トリフルオロメナル基、Ci~Ci 四助次アシルアミノ 選、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択、される世典基の少なくとも1つを有するもの;まには、東京子 5~6 個を有する方者族へテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオペ 個とはチアゾール : または環内に 炭素原子 3~7 個をして はかりロアルケン、ただし、場合により 炭素原子 1~5 個の低級アルキル基で置換されているものである)

の教造を有する、プロスタグランジンPGA、PGB、PGD、 PGEまたはPGFの、 治療活性があり生理学的に許容される誘導体の、最内障または製圧亢進の治療の為の製料 用組成物の餌製のための使用。

スウェーデン国エス - 751 82 ウブサラ (番地なし)

- ...2) 式中、Dが炭素原子·2~8個を有する鎖である請求 ...項1亿数の使用。
  - 3) 式中、Dが炭素原子2~5個を有する鎖である請求 項1記載の使用。
  - 4) 式中、Dが炭素原子3個を有する鎮である請求項1 記載の使用。
  - 5) 式中、Bが単結合または二重結合であり、C.。上の 便義基がカルポニル基または(R)-OBまたは(S)-OBであ る請求項1~4のいずれか1項に記載の使用。
  - 6) 狭中、Raがフェニル基ただし米屋集であるかまたは Ci~Caアルキル基、Ci~Caアルコキン基、トリフルオ ロメチル基、Ci~Ca服防装アシルアミノ基、ニトロ基、 ハロゲン原子またはフェニル基から選択される産業基 の少なくとも)つを有するものである請求項1~5の いずれか1項に記載の使用。
  - プロスタグランジン師等体が17-フェニル-18.19.
     20-トリノル類様体である請求項 6 記載の使用。
  - 8) プロスタグランジン酸媒体が15-デヒドロ・17-フェニル-18.19.20-トリノル頻像体または13.14-ジヒドロ・17-フェニル-18.19.20-トリノル頻像体である請求項7記載の使用。
  - プロスタグランジン静寒体がPGA、PGEまたはPGFの 13.14-ジヒドロ-17-フェニル-18.19,20-トリノ ル静寒体である静求項 8 記載の使用。

- 10) プロスタグランジンがPGA、 PGEまたはPGFの15-デ ヒドロ-17-フェニル-18.19.20-トリノル誘導体で ある請求項 8 記載の使用。
- 11) プロスタグランジン語事体がアルキルエステルである数求項1~10のいずれか1項に記載の使用。
- 12) オノガ鉄が下記式:

Dは世界原子1~10個の鎖であるが、場合によりヘ テロ原子0、SまたはNで中断されていてよく、各世 業原子上の歴典基はH、アルキル基、好ましくは世景 原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、また はヒドロキシル基であり、

Ruはフェニル基のような環構造であり、未置換であるか、またはCi~Coアルやル基、Ci~Coアルコキシ基、トリフルオロメチル基、Ci~Co放助数アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの;まだは、環原子5~6個を有する労善族へテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオペンおよびオキサゾール;または環内に炭素原子3~7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、たたに最終もたより炭素原子1~5個の低級アルキル基で最終

: されているものである〕

の構造を有する、プロスタグランジンPGA、PGB、PGD、PGEまたはPGFの、 治療活性があり生理学的に許存される誘導体の、 限圧低下有効量と級の 英国を接触させることからなる、対象の級の縁内障または優圧充進を治療する力法。

- 13) 式中、Dが炭素原子2~8億を有する銀である請求 項12配象の方法。
- 14) 式中、Dが炭素原子2~5 個を有する銀である請求 項12配数の力法。
- 15) 式中、Dが炭素原子3個を有する値である請求項12 記載の方法。
- 16) 丈中、 B が単結合または二重結合であり、 C . . 上の 受換室がカルボニル基または (R)-OHまたは (S)-OHであ る辞求項12~15のいずれか ) 項に記載の方法。
- 17) 式中、R,がフェニル基、ただし未置換であるかまたはC,~C,アルキル基、C,~C,アルコキシ基、トリフルオロメテル基、C,~C,屋助版アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子またはフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するものである請求項12~16のいずれか1項に記載の方法。
- 18) ブロスタグランジン誘導体が17-フエニル-18.19。 20-トリノル頻散体である請求項17記載の方法。
- 19)プロスタグランジン誘導体が15-デヒドロー17-フェニル-18,19,20-トリノル探験体または13,14-ジ

ヒ.ドロー17-フェニルー18.19,20-トリノル奴隷体で ある辞求項18記載の方法。

- 20) プロスタグランジン需導体がPGA、PGEまたはPGFの 15- デヒドロー17-フェニル-18.19,20-トリノル制 等体である課収項19記載の方法。
- 21) プロスタグランジンがPGA、PGEまたはPGFの13.14-ジヒドロ-17-フエニル-18.19.20-トリノル誘導体 である請求項20記載の方法。
- 22) プロスタグランジン誘導体がアルキルエステルである請求項12~21のいずれか1項に記載の方法。
- 23) オノガ鎖が下記式:

(13) (14) (15-24) 
$$\hat{C}$$
  $\hat{B}$   $\hat{C}$   $\hat{D}$   $\hat{R}_{s}$ 

【式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に疲然)であり、 Bは単絡合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個の銀であるが、場合によりヘテロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭素原子上の産換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、

Rsはフェニル基のような環構造であり、米便換であるか、またはCi~Ciアルギル基、Ci~Ciアルコキシ基、トリフルオロメテル基、Ci~Ci 放助族アシルアミノ基、ニトロ第、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される産換基の少なくとも1つを有するもの:または、

環原子5~6個を有する労争抜ヘテロ最高、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオペンおよびオキサゾール;または環内に設備原子3~7個を有するシタロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により送策原子1~5個の医級アルキル高で最終されているものである〕

の構造を有する、プロスタグランジンPCA、PCB、PCD、PCEまたはPGFの、胎療括性があり生理学的に許容される誘導体の、眼圧低下有効量を眼科用に適する担体中に含有する無内障または限圧亢進の局所治療のための限料用組成物。

to the second second

### 明 超 1

級内障または吸圧亢進の治療のための プロスタグランジン誘導体

本発明は環構造を有するようにオメガ値が変性されたことを共通の特徴とするPCA、 PGB、 PCD、 PGEおよびPGFのプロスタグランジン誘導体の級内障または設圧亢造の治便のための、使用に関する。また本発明はこれらのプロスタグランジン誘導体の有効量を含有する最料用組成物およびこれらの組成物の製造に関する。

無内障は展圧増大、視神器取都の陰凹および像々に視野を失うという特象を有する数の疾患である。異常にであり、最悪に悪影響を与えることは一般的に知られており、ないの最重要因子であることが明らかに示されていない。しかしながら、関放角暴内障の無理生理学的複雑しない。しかいにされていない。もし最内障の治療が皮むしないと早晩失明するが、その数層に置る過程は振して速く、視界の低下の適行を伴う。

設圧、即ち10Pは下記式:

$$IOP = P_0 + F \times R \tag{1}$$

【式中、Peは強膜上静脈圧で一般的に約 B meligとされており、P は 対水の洗量を添しており、R は小柱側および 隣接組織を通過してシスレム質へ対水が洗出する際の抵 拡である】

り行うことができる。薬物療法においては、沈量(F)または抵抗(R)の低下を目的としており、これにより、前記の式(1)に従って、10Pが低下する。あるいは、ブドウ調強膜経路の沈量を増大させることにより、式(2)に従って、圧力を低下させる。コリン作用性のアゴニスト、例えばピロカルピンは、主にシユレム管からの吃出量を増加させることにより限圧を低下させる。

近年10P低下物質としてますます住目されているプロスタグランジンはプドウ製強製液出量を増大させる作用を有している(Crawford等、1987年; Nilsson等、1987年)。しかしながらこれらは万水の形成またはシュレム替からの従来の流出量に対する作用を有していないと考えられている(Crawford等、1987年)。

プロスタグランジンおよびその語事件の使用は、例えば、米国特許4598353号、欧州特許87103714.9号に記載されており、また、Bito LZ等(1983年)、Camras CB等(1981年、1987年 a 、1987年 b 、1988年)、Giuffra G (1985年)、Raufman PL (1986年)、Kersetter JR等(1988年)、Loo P-Y等(1988年)、およびVillumsen J等(1988年)により報告されている。

前記したプロスタグランジンおよび誘導体のいくつかの、暴内陣または限圧亢進治療薬としての実用上の有効性に関しては、それらが結膜の表面刺激および血管拡張を誘発する性質を有する点が1種の制限因子となっている。さらに、プロスタグランジンは各膜の知覚神経に対

に従って定めることができる。シュレム管を遠逃するほか、さらに房水は毛様体筋を通過して無結上板高へ至り、最終的に強膜を遭過して無を離れる場合もある。このブドウ膜強膜最終は例えばBillにより報告されている(1975)。この場合の圧力勾配は前に述べた場合のシュレム管と関拠組織の内壁にかかる勾配と比較して取るに足りないものである。ブドウ膜強膜経路の流動の体速段階は前限房から緊結上板震への変動であると考えられている。

より完全には式は以下の通りである。

$$IOP = P_0 + (F_1 - F_2) \times R \qquad (2)$$

(式中、PaおよびRは首紀したとおりであり、Paは房水の金茂量そしてFuはブドウ膜強膜経路を通る脳分である)。

とよの10Pは正常では12~22mmHgの範囲である。より高い値、例えば22mmRgを超えた場合、駅が習される危険がある。最内障の1つの形態である医圧級内障においては、生理学的に正常であるとみなされる水準ではないい駅圧において障害が起こる場合がある。その原因はこれらの患者個人の限が圧力に対して特に厳感であるためと考えられる。逆の場合も知られており、患者によっては、視野や視神経質部に何ら誘らかな障害もないのに異常に高い駅圧を示す場合もある。このような症状は過常原圧亢進と呼ばれている。

森内岸の怡原は裏物、レーザーまたは外科的処置によ

しても刺散作用を有すると考えられる。即ち、プロスタ グランジンの投手量が狂めて少量である場合でも、即ち、 役与量が最大の圧力低下を達成するのに望ましい用量よ り低い場合でも、腰における局所的な副作用が起る。例 えば、この理由のために最大の降圧低下を与える量で PGF。--1-イソプロピルエステルを使用することは欧 **家的に不可能であることがわかっている。 天然のオータ** コイドであるプロスタグランジンは窓田学的に無めて除 力であり、知覚神経および血管の平滑筋の両方に作用す る。根にPGF。およびそのエステルを改与することによ り起こる作用には、体圧作用の外に刺激作用および充血 作用(血波増大)も含まれるため、現在臨床試験で実際 に用いられる用量は低めて少量とならざるを得ない。 PGF。またはそのエステルを適用した場合に生じる刺激 は、主に駅のざらつきや具物感であり、これには遊常流 模堆加が伴う。

今回、我々は、最内障または根圧亢進の治療のために、 環構造を有するようにオメガ鎖を変性したプロスタグラ ンジンA、B、D、BおよびFの特定の誘導体を使用す ることにより、上記の問題点が解決されることを発見し

プロスタグランジン誘導体は一般的構造として下記式 で示される。

上記式中AはC』~C』。前提式高を有し、そして機と傾倒 との間の結合は着々の美性体を示す。PGA、 PGB、 PGD、 PGEおよびPDFにおいては、A はそれぞれで包式:

### を有する。

本発明はオメガ銀に特徴を有する認準体を使用することを基本にするが、さらにアルフア鎮の種々の変形が可能である。アルフア鎖は典型的には天然のアルフア鍵であり、これをエステル化して下記式:

(式中、Riはアルキル苗、好ましくは1~10億、特に好ましくは1~6億の炭素原子を有するもの、何えばメチル、エチル、プロビル、イソプロビル、プチル、イソプチル、ネオペンチルまたはペンジルである)

る世典誌の少なくとも1つを有するもの;または、環原子5~6個を有する労者與ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミグソール、ピロリジン、チオペンおよびオキサゾール;または環内に以来原子3~7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により以来原子1~5個の低級アルキル蓋で便換されているものである〕

## の構造により定義される。

評価を行なった簡単体のいくつかの例を以下に示す (構造は表 I を参照)。

- (1) 18-フェニル-17.18.19.20-テトラノル-PGF。 - イソプロビルエステル
- (2) 17-フェニル-18.18.20- Fリノル-PGF<sub>8</sub>.-イソ プロビルエステル
- (3) 15-デヒドロー17-フェニルー18.19.20-トリノルーPGF,.-イソプロビルエステル
- (4) 16-フェノキシ-17.18.19.20-ナトラノル-\*\*\*\* PGFa.-イソプロビルエステル
  - (5) 17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGÉ,-イソ プロビルエステル
  - (6) 13.14-ジヒドロー17-フェニルー18,19,20-トリ ノルーPGA,-イソプロビルエステル
  - (7) 15-(R)-17-アエニル-18.19.20-トリノル-PGFa--イソプロビルエステル

を有する構造にするかまたは緑内障剤としての最終物質に等しい特性を与えるような誘導体とする。この鉄は塩 和されているか、または1つ以上の二重結合、アレンまたは三重結合を有する不然和のC。~C。。銀であり、そして鉄は、場合によりヘテロ原子を有するアルキル並、駐 環式蓄または労者鉄環のような優換蓋1つ以上を含んでいてよい。

### オメガ領は下記式:

【式中、Cは炭素原子(数はカンコ内に表示)であり、 Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個、好ましくは2~8個、より好ましくは2~5個、特に好ましくは3個の銀であるが、場合によりヘテロ原子(O、SまたはN)好ましくは2個以下で中断されていてよく、各炭素原子上の優換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基または(R)-ORまたは(S)-ORであり;各D鎖はヒドロキシル基好ましくは3個以下を右し、

R<sub>3</sub>はフェニル基のような環構造であり、宋世族であるか、またはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基、トリフルオロノチル基、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>股助族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択され

- (8) 16- (4-(メトキシ)-フエニル) -17.18.19.20 -ナトラノル - PGF. - イソプロビルエステル
- (9) 13.14-ジヒドロー17-フエニルー18.19.20-トリノル-PGFa.-イソプロビルエステル
- (10) 18-フェニル 19.20 ジノル PGF<sub>2</sub>. イソプロ ビルエステル
- (20) 19-フェニル 20-ノル PGF<sub>1</sub> イソプロビルエステル

現在最も好ましい簡準体は、プロスタグランジンのオメガ鉄が18.19.20-トリノル型、特に17-フェニル奴員体、何えば15-(R)-、15-デヒドロおよび13.14-ジヒドロ-17-フェニルー18.19.20-トリノル型を有するものである。このような翻導体は表 I に示す式の(3)、(6)、(7)および(9)により表わされる。

使って、上記式において、現在最も好ましい構造は、プロスタグランジンがPGA、PGD、PGEまたはPGF、特にPGA、PGD。PGEまたはPGF、特にPGA、PGD。PGEまたはPGF、特に3個を有する炭素銀であり、Dが炭素原子2~5個、特に3個を有する炭素銀であり、Ci。がのルボニルまたは(S)-OB屋換蓋を有し、Ci。~Ci。が低級アルキル最換蓋または許ましくはHを有し、R。は場合によりアルキルおよびアルコキン基から選択される屋換蓋を有するフェニル環である場合に得られる。

即ち本発明は、築内障または展圧亢進の治度のための PGA、PGB、PGD、PGEおよびPGFの特定の誘導体の使用に 関する。前に定義したこれらの語事体のうち、いくつかのものは刺放性を有するかまたは他の点で通さないことが判明し、さらに特定の症例に対しては副作用のために使用できないことが解ったためこれらを飲外し、前記したブロスタグランジン時事体の群は治療に有効でありをして生理学的に許容される語事体に限定することにした。即ち、例えば、(1)の16-フェニル-17.18,19,20-テトラノル-PGF。-イソプロビルエステルは創設性が有るが、メトキシ基でフェニル環を産換して治療上より有効な化合物である式(8)とすることにより刺激性を除くことができる。

最内摩または設圧亢進の物便性は限圧を低下させ、低下した状態を維持するために、対応したように、限圧低下有効量の組成物を限と接触させることからなる。組成物は前記括性物質、即ち、番原低性を有し生理学的に許容される誘導体を、適用1回あたり、0.1~30gg、特に1~10gg合有する。格度は約30ggに相当する組成物1機を患者の既に1日当たり約1~2回投与するのが有利である。この後度は人間および動物の両方に対して適用することができる。

さらに本発明は最内障または限圧亢進の治療のための 眠料用組成物の調製のための、前記治療話性があり生産 学的に許容されるプロスタグランジン誘導体の使用に関 する。プロスタグランジン誘導体はそれ自体知られた限 料用に選するピヒクルと混合する。本発明の組成物を調 製するのに用いてよいビヒクルとしては水溶液、例えば生理食塩水、 他性肝液または歌こうである。さらにビヒクルは殴料用に適する保存料、例えば塩化ペンザルコニウム、 界面活性剤、例えばポリソルペート80も含有してよく、リポソームまたは食合体、例えばメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびヒアルロン酸も、粘度を増大するために使用してよい。さらにまた、 裏物投手時には可得性または不存性の裏剤インサートも使用してよい。

本発明はまた、前記したプロスタグランジン制導体の 根圧降下有効量および銀料用に適するピピクルを含有す る、銀内除または最圧工造の局別治療のための服料用組 改物に関し、この場合有効量は組成物的10~50ヶ中的 0.1~30ヶの薬物数与量を含有する。

本試験において実施した実験では、集物の効力に応じて30gg~300gg/mgの範囲の量の活性化合物を、可溶化剤として0.5%ポリソルベート80を含有する減菌水溶液(食塩0.9%)に溶解した。

本分別を以下の実施例により説明するがこれに後定されるものではない。

プロスタグランジン語導体の合成

#### 突 施 們 】

16- アエニル - 17.18.19.20 - ナトラノルPGF<sub>1</sub>. - ィソプロビルエステル(1)の調製

磁気気持子を有する50mgの丸底フラスコに16-フェニ

ルー17.18.19.20-テトラノルPGF。(Cayman Chemical) 社製17.5ms(0.04 & リモル)、CB<sub>8</sub>CG<sub>8</sub>5mg、ジイソプロビルエテルア & ン30.2ms(0.23 & リモル)を仕込んだ。この物被モー10℃で批件し、イソプロビルトリフレート(新たに調整)13.5ms(0.07 & リモル)を抵加した。この形被を15分間ー10℃で放棄し、次にゆっくり監査まで加温した。TLCによりエステル化が終了したことを確認して(連常、窓温で3~4時間)、溶媒を真空下に除虫した。残留物を静敞エチル20m2で括釈し、5%炭酸水素ナトリウム(2×10mg)および3%クエン酸(2×10mg)で洗浄した。有機層を無水凝酸ナトリウム上で乾燥した。形線を真空下に除虫し、残留物を、酢酸エテル:アセトン(2:1)を溶離剤とするシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。係題化合物を無色油状物として得た(収率71%)。

NMRスペクトル (CDC&s) - pps: &

1.2	(6B	4)	3.3	CIB	q)
2.85	(2B	d)	5.0	(1E	<b>=</b> >
3.85	(1 B	<b>-</b> >	5.3-5.7	<b>C4B</b>	•>
4.15	(18	1)	7.15 - 7.35	C5H	•)

# 灾益伤 2

17-フエニル-18.19.20-トリノルPGF。-イソプロピルエステル(2)の 課題

超気技体子付き50mt容丸底フラスコに、17-フェニル-18.19.20-トリノルPCF...-(Cayman Chemicals) 20mg

(0.05ミリモル)、アセトン6 mg、DBD 38.2mg(0.25ミリモル)およびョウ化イソプロピル42.5mg(0.25ミリモル)を入れた。 お放を24枠間直接で放置し、格様を実空下に除去し、 残留物を酢酸エテル30mgで括釈し、 2 回 5 %以政水素ナトリウム10mgがよび 3 %クエン数10mgで投持した。 お旅を実空下に除去し、租生成物を、指離剤として酢酸エテル:アセトン(2:1)を用いたシリカゲル60上のクロマトグラフィーに付した。 振駆化合物(2)を抽状物として得た(収率65%)。

NNRZKOLA (CDCG.) - oon: 6

1.2 (6m)	4.9 (1H =	)
3-9 (1H m)	5.4-5.6 (4H m	)
4-1 (1E t)	7.1 - 7.3 (5H m	)
4.2 (18 =)		

## 実 並 併 :

15 - デヒドロー17 - フェニルー18,19,20 - トリノル PGF<sub>8</sub>,- イソプロビルエステル(3)の開製

DDG 20.9mg(0.092ミリモル) モジオキサン8 mg中の17-フェニル-18.19.20-トリノルPGF。-イソプロビルエステル(2)10mg(0.023ミリモル) の存放中に抵加した。反応混合物は直ちに茶色に変わり、反応混合物を24時間室温で抜粋した。形成した比較を浮通し、酢酸エチル10mgで発帯し、が液を酢酸エチル10mgで分割し、水2×10mg、NaOH 1M 2×10mgなよび食塩水20mgで配停した。 有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、複葉を真空下に

飲去し、養智物を彩離剤として酢酸エチル:エーテル (1:1) を用いたシリカゲルのカラムタロマトグラフィーにより稼製した。寒期化合物(3)を無色値状物として得た(収率78%)。

NMRスペクトル (CDCd1) - ppm: 8

1.2 (6H d)	5.4	(28 m	)
4.0 (18 m)	5.2	CIB d	)
4.2 (1H m)	6 - 7	ClH q	)
5.0 (IH m)	7.15 - 7.35	(5B .	)

### 安美例 4

16-フェノキシー17.18.19.20-テトラノルPGF。-イソプロピルエステル(4)の調査

16-フェノキシ-17.18.19.20-テトラノルPGF,。(Cayman Chemicals) 20mp (0.051ミリモル) を用いて実施例2と関係の方法で行なった。無疑化合物(4)は始状物質であった(収率53.2%)。

NMRスペクトル(CDCg.) - ppm: 8

1.2	(8B	4)	5.4	(2H	<b>a</b> )
3.9	(3H	•)	5.7	(2H	->
4.2	( 1 B	•)	6.9	(3B	=>
4.5	()H	•)	7.3	(28	-)
5.0	(1H	<b>a</b> )			

### 安施例 5

17-フェニル - 18.19.20 - トリノルPGE, - イソプロビル エステル(5)の 数据

- オキソー5 - フェニルー1 - トランス - ベンテニル) - 7 - (R)- (4 - フェニルペンゾイルオキシ) - シュービシクロ (3.3.0) オクタン(13)の領集

アルコール(11)18s (0.05モル)、DCC 32s(0.15モル)、DMSO(CaR,より新しく高智) 39.1s(0.5モル) およびDME 30maを食業下200ma専のアラスコに入れた。ポルトリン酸を1回で加え、発熱反応を起こした。反応混合物を2時間変異で複製的に批拌し、得られた沈瀬を評遇し、DMEで洗浄した。評核(12)を重要用いてEmaon組合反応を行なった。

空素下DME 100mg中のNaB(80%、nーペンタンで洗浄して鉱値を除いたもの)1.2g(0.04モル)の懸濁液に、DME 30mg中のジメチルー2ーオキソー4ーフェニルブチルホスホネート12.3g(0.048)を漢下して設加した。混合物を重価で1時間接被的に提辞し、次に一10℃に冷却し、担製のアルデヒド(12)の締故を適下して設加した。0で15分間、そして重温1時間の後、反応混合物を水酢酸で中和し、排媒を真空下に除去し、残留物に酢酸エチル100mgを緩加し、水50mgなおよび食塩水50mgで洗浄した。有機層を細水磁散ナトリウム上で乾燥した。溶媒を実空下に除去し、得られた白沈を护過し、冷エーチルで洗浄した。概配化合物(13)は結晶として得られた。融点134.5~135.5(収率53米)。

7.2 i -(S)- 2 - オキサー 3 - オキソー 6 -(R)- (3 -(R.S)-ヒドロキシー 4 - フェニルー1 - トランス- 17-フェニル-18,19,20-トリノルPCE: (Caynan Chenicals) 10xg (0.026ミリモル) を用いて実施例 2 と同様の方法で行った。包生成物は、溶離剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物(5)は技状の物質であった(収率38.9%)。

NNRスペクトル (CDCA:) - ppm: a

1.2	(6 R d)	5.3 (2H m)
3.9-4.1	(2H m)	5.8 (28 m)
4 0	(18 -1	2 2 /50 -

#### 実施例 6

i 3 . 14 - ジヒドロー17 - アエニルー18 . 19 . 20 - トリノル PGA = - イソプロビルエステル (6)の 関盤

13.14-ジヒドロー17-フェニルPGA。(Cayman Chemicals) 10mp(0.026ミリモル) を用いて実施例2の方法と関係に行った。租生成物を、存施剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーに付した。

NMPスペクトル (CDCfs) - ppm: a

1.2	CBE	d)	5.4	(28	•)
4.35	CIR	•>	7.3	(5 H	•>
5.0	CIR	<b>=</b> )			

### 実算例 7

15-(R)-17-フェニル-18.19.20-トリノルPGF<sub>2</sub>-イ ソプロビルエステル(7)(変ま)の類似

7.1 1 - (S) - 2 - x + y - 3 - x + y - 8 - (R) - (3

ベンテニル) - 7 - (R) - (4 - フェニルベンソイルェキシ)・シスーピシクロ(3.3.0)オクチン(14)の問題。

メタノール50ma中のエノン (13) 10g (0.021モル) および 本化セリウム 7 水和物3.1g (0.008モル) および CB<sub>8</sub>Ca<sub>8</sub> 20maを 磁気資料子付き 200ma 4 変 丸底フラスコに入れ、 食業下 - 78 でに冷却した。ナトリウムポロハイドライドを少しづつ加え、30分後反応混合物に 熱和NB<sub>8</sub>Ca を 加えてクエンチングし、酢酸エチル 2 × 50ma で 抽出した。 抽出 液を乾燥し、装練して無色的状物とした (収率 9 8 %)。

7.3 1 - (S) - 2 - オキサ - 3 - オキソ - 6 - (R) - (3 - (R,S) - ヒドロキシ - 4 - アエニル - 1 - トランス - ペンテニル) - 7 - (R) - ヒドロキシ - シス - ピシクロ(3.3.0) オクタン(15) の関係

無水メタノール100ma中のケタノール(14)9.8m(0.02 モル)の溶液に、炭酸カリウム1.7m(0.012モル)を抵加した。混合物を 3 時間重温で磁気担発子で提辞した。混合物を 1 M 拡験 40maで中和し、酢酸エチル 2 × 50maで抽出した。次に抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、接縮した。担生成物を、溶離剤として酢酸エチル:アセトンを用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。模型化合物(15)は彼状の物質として得られた(収率85米)。

7.4 1 - (S) - 2 - オキサー3 - ヒドロキシー6 - (R) - (3 - (R,S) - ヒドロキシー4 - フェニルー1 - トランス

- ベンテニル) - 7 - (R) - ヒドロキシーシスーピンクロ (3.3.0) オクタン (16) の簡単

磁気視井子で撹拌し、 - 78℃に冷却した無水TBF 60m2 中のラクトン(15) 3g (0.011モル) の溶液に、トルエン中D1BAL-B 4.5g (0.0315モル) を博下して抵加した。 2 時間快、メタノール75m2を抵加して反応複合物をクエンナングした。 混合物を沪道し、沪液を真空下に換撥し、狭留物を、溶離剤として酢酸エチル:アセトン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーに付した。無悪化合物 (16) を半固体物質として得た(収率78%)。7.5 15- (R.S)-17-フエニル-18.19,20-トリノルPGF1。(17) の胸観

DNSO中ナトリウムメテルスルフィニルメチド(無水ナトリウムとDMSOより新しく製製)2.5g(25ミリモル)をDMSO 12ma中の4-カルボキシブチルトリフエニルホスホニウムプロミド5.6g(12.6ミリモル)の溶液に液下して抵加した。得られたイリドの赤色溶液をDMSO 13ma中のへミアセタール(16) 1.2g(4.2ミリモル)の溶液に液下して振加し、混合物を1時間提件した。反応混合物を氷10gおよび水10maを用いて参収し、貯蔵エチル2×50maで輸出した快、水槽を冷却し、1 M複数で酸性化し、酸性エチルで抽出し、次に有機層を乾燥して濃縮した。得られた組生成物は無色の物質であった。個題化合物(17)の純度は、溶解剤として酢酸エチル:アセトン:酢酸1:1:0-2(容量)を用いたシリカゲル上のTLCによ

り推定した。

7.6 15-(R)-17-フエニル-18.19.20-トリノルPGF。 -イソプロビルエステル(7)の飼製

租生成物 (17) を実施例 2 に記載の方法と同様の方法 でエステル化した。生成物は、搭載剤として貯蔵エチル を用いたシリカゲル 80上のカラムクロマトグラフィーに より精製し、得られた C<sub>1</sub> エピマーアルコールの配合物 を分離した。

無悪化合物(7)は無色抽状物として得られた(収率46 %)。

NNRスペクトル (CDC4.) - ppm: a

1.2 (68 .)	5.4·(2H m)
3.9 (1H m)	5.8 (2H m)
4-15 (2H m)	7.2 (SH m)
4.95 (1E m)	

### 宝蓝研 8

16- ( 4 - (メトキシ) フエニル) - 17.18.19.20- テトラノルPGF<sub>1</sub>.- イソプロビルエステル(8)の質설

工程7-2を変更して実施例7部数の方法に従い、工程7-2に記載のアルデヒド12をジメチル-2-オキソ-3-〔4-〔メトキレ〕フェニル〕-プロピルホスホネートを反応させ、溶離剤として酢酸エチル;トルエン〔1:1〕を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。無色の摘状物を得た(収率57%)。

集題化合物16- 〔4-(メトキシ) フエニル〕-17,18。

19.20~テトラノルPGF。- イソプロピルエステル(8)は 油状物として得られ、溶解剤として酢酸エチルを用いた シリカゲル 60のカラムクロマトグラフイーにより積減し た(収率46%)。

NMRスペクトル (CDCs.) - ppm: 8

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
2.8 (2H d)	5.4 (2B m)
3.75 (38 *)	5.6 (2H m)
3.9 (1H m)	6.8 (2H d)
4.15 (1B m)	7.2 (2H d)
4.3 (1H m)	

## 実施領 9

13.14 - ジヒドロー17 - フエニルー18.19,20 - トリノル PGF.. - イソプロビルエステル(9)の調製

わずかに変更を加えた実施例 7 の方法に従い、TBF 100=4中エノン (13) 5 g (0.018モル)を水素な囲気下 10% pd/o 2.03sを用いて兼足した。反応終了後(溶離剤として酢酸エチル:トルエン (1:1) を用いたシリカゲル上のTLCにより測定)、気合物をセライトで迅速した。 砂線を真空下に装縮し、 微状物を得た (収率86%)。

C. . エピマーアルコール混合物を含有する最終生成物 13.14 - ジェドロー17 - フェニルー18.19.20 - トリノル PGF. . - イソプロピルエステルは、溶解剤として水中40% CX.CN(v/v)を用いた調製用液体クロマトグラフィーにより分離した。

NMRスペクトル (CDCAs) - ppm: 8

l-2 (6H d)	5.0 (1H·m)
3.6 (1B m)	5.4 (2H m)
3.9 (1H m)	7.2 (5E m)
4.15 (18 =)	

# 突发例 10

18-フェニル - 19.20-トリノルPGF<sub>a</sub>--イソプロピルエステル (10) の数盤

工程?-2を設更して実施例?の方法に従い行った。 ?-2に記載のアルデヒド (12) をジメチル-2-オネソー5-フエニルペンチルホスホネートと反応させて、 結晶物質のトランスエノンラクトンを得た(以率67%)。

最終生皮物18-フェニル-19.20-ジノルPGF:。-イソプロピルエステル(10)は、溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60上のカラムタロマトグラフィーにより精製し、無色油状物を得た(収率41%)。

1.2	(68	d)	5.0	CIB	•)
3 - 9.5	CIE	<b>"</b> )	5.4	(2H	<b>"</b> )
4 - 1 0	<b>(18</b>	=>	5.6	(2H	q)
4.20	CIR	•)	7 9	/ E 11	->

## 実施例 11

19-フェニル-20-/ル-PGF。-イソプロピルエステル(20)の何製

工程(7-2) を変更して実施例7記載の方法を用いた。

工程 7 - 2 に記載のアルデヒド (12) モジメチル - 2 - オキソ - 8 - フェニル - ヘキシルホスホネーと反応させ、無色の油状物としてトランスエノンラクトンを得た(収率58%)。

最終生成物19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>10</sub>-イソプロピルエステル (20) は無色の油状物であり、これは簡単対として酢酸エチルを用いたシリカゲル80上のカラムクロマトグラフィーにより精製した(収率30%)。

1.2	(6H	d)	5.0	<b>(18</b>	•>
2.6	(28	t)	5.4	<b>(2</b> 8	<b>"</b> )
3.9	(18	<b>m)</b>	5.5	(2H	ı)
4.1	CIR	•)	7.2	(5H	<b>a</b> )

4.2 (1E m)

## **脱圧降了作用および割作用に関する検討**

展圧(10P) は特足の種の目に合わせて特に調節した呼吸圧計(Digitab Modular Onstar, Bio Rad製)を用いて動物により測定した。各10P加足の前にオキシブプロカイン1~2 演を用いて角膜を席酔した。健康体のポオテンティアによって圧平限圧削定によるかまたは空気質射限圧計(Reeler pulsair)を用いて10Pを測定した。圧平限圧測定には、スリットランプ顕散鏡上に搭載した呼吸圧計(Digitab)またはColdeannの圧平最圧計を用いた。角膜はオキシブプロカインを用いて解酔した後に各々圧硬度はオキシブプロカインを用いて解酔した後に各々圧の

前には局所麻酔は行わなかった。

被験物質適用後の目の不快感をネコにより測定した。 被験薬物の局所適用後のネコの挙動を追跡襲察し、目の 不快感を 0~3の点数で評価した。その際、 0 は如何な る不快數優も全く無いことを示し、3 は完全なまぶたの 閉鎖として現われる最大刺激を示すものとした。

被験物質の局別適用の後の結膜の充血をウサギにより評価した。自の上面筋の挿入部の結膜を、一定間隔をおいて観察または写真撮影し、後に、音検性により充血の程度をカラー写真から評価した。結膜の充血は0~4の点数で評価した。その際0は全く充血のない状態、そして4は結膜の水理を伴った顧客な充血を示すものとした。

展には対する作用の制定には主にサル(カニクイザル)を用いた。その意とは、サルの眼はにといる。に毎級の作用をといる。であるためである。しからとができるためである。とがから、このをはいる。できるの方にある。では、このをは、できない。では、サルの眼には、カーのでは、から、ないが、ないが、ないでは、でいる。ないでは、でいる。ないでは、でいる。ないでは、でいる。ないでは、でいる。ないでは、でいる。ないでは、でいる。ないでは、でいる。ないでは、でいる。ないでは、でいる。ないでは、ない、ないないでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルでは、カー・アイザルのでは、カー・アイザルのでは、カー・アイガルでは、カー・アイガルのでは、カー・アイガルのでは、カー・アイガルのでは、カー・アイガルのでは、カー・アイガルのでは、カー・アイガルのでは、カー・アイガルのでは、カー・アイガルのでは、カー・アイガルのでは、アイガル

表立よりプロスタグランジン骨格のオメガ鉄の変性に

より、プロスタグランジンに限の刺激(不快感)に関す - る、新しい、そして予想外の特徴が導入したことは誤 白である。 特に17-フエニルー18,19,20-トリノルー PCF。。- IEおよびもの模様体はサルにおいてIOPの低下作 用の神統を伴った駅の刺散の完全な資失を示した点で特 数的なものであった。17-フェニル-18,19,20-トリノ ルーPGF。 勝事件は何めて高い影響性をしめしたが、18 - フエニルー17,18,19,20-テトラノルーPGFa.-1Eは PGF。. - IEまたは15 - プロピオネート - PGE2 - 1Eより低 い程度ではあったものの顕著な眠の不快感を勤発した (表面)。しかしながら、フエニル環の水素原子を電子 供与体を有するメトキシ基で産業することにより、分子 の節の耐度作用を事事と無くすことができた(表面)。 さらにまた、表里より、18-フェニルー19,20-ジノル - PGF. IE. 19-71=N-20-1N-PGF. - 1E46U に 17-フェニル - 18.19.20-トリノル - PGE. - 1Eおよび 13.14-ジヒドロ-17-フエニル-18.19.20-トリノル - PGA:- IEのネコの駅の刺散作用は全く無いかあるいは 種めて小さかった。これは、本発明はPGF。の18-、お よび17-テトラーおよびトリノル奴隷体に対してのみな らず、オメガ鉄が変性され環が最終されたPCP。類級体 のある範囲(例えば16-フェニル-17.18.19.20-テトラ. ノル - PGF。 - IEから19-フェニル - 20-ノル - PGF。 -1E) に対しても、そして更に重要なことは、回路に必ら されたPCE。およびPGA。のようなプロスタグランジン司貨

物質に抜する別のものに対しても有効であることを尽している(数Ⅱ)。即ち、オメガ鉄を変性し、銀内の炭素原子を環構造で世換することにより、結蹊と角膜への刺激作用が無くなるという、完全に新しい、予期しなかった有利な性質が栄然のプロスタグランジンに導入されるのである。ある程度の刺激作用を示す16-フェニル・17.18,19,20-テトラノル-PGF:。-1Eの場合は、環構造内の水素原子を例えばメトキン基で便換することにより、刺散作用を低下ないし前矢させることができる。

限の不快感の領矢に加えて、オメガ酸変性原源体は、それらの結膜充血静発性が、ウサギの限の試験で示されたとおり、かなり低いものである点において、天然のプロスタグランジンよりも有利である性質を示した(表下)。特に、15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF。-1E、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF。-1Eおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF。-1Eおよび19-フェニル-19,20-ジノル-PGF。-1Eおよび19-フェニル-20-ノル-PGF。-1Eの結膜充血誘発性は殆ど細かった(表下)。

オメガ鉄変性および課産技プロスタグランジン類最体の設圧降下作用を設 V に示した。特に16-フェニルーテトラノルおよび17-フェニルートリノルプロスタグランジン類単体が動物の取の10Pを有意に低下させることが解る(表 V)。2つの一連の試験を除いて全ての実験で、

カニクイザルを用いた。 段列散性を全く示さず、 箱膜/ 強頭上の充血の 程度も低い 17 = フェニル = 18,19,20 = ト リノル PGF。 = 一 跨導体が、 盤長 類の 10 Pを有意に低下させ たことは特に 興味深い。 さらに、 18 = フェニル = 17,18, 19,20 = テトラノル = PGF。 = 1E、 18 = フェニル = 18,20 = ジノル = PGF。 = 1E むよび 19 = フェニル = 20 = ノル = PGF。 = 1Eがともに 数圧を低下させること、 即ち、 オメガ 鎖の変性と 鎖の 炭素原子の 素構造による 置換は、 最圧に 対する 作用の 点においては、 分子を不活性化させないことも 観察されている。

さらに、18-フェニル-17。18。18、20-テトラノル-PGF。--1Eの環境登上の水業原子をメトキシ基で関係することにより、設圧降下作用は殆ど機神したまま設の削散作用の大部分を取り除くことができることも認察されている。即ち、オメガ鎖が変性され、環産装されたでする。さらにまた、表型においては、16-フェノキシー17。18、18、10-テトラノル-PGF。--1Eが、オコで観察されたとおり、効果的に設圧を低下させることも分されている。即ち、オノガ鎖の17炭素をヘテロ原子、この場合は設案で最終しても、10Pに対する作用の固では分子を不低性化させないのである。

殆どの17-フェニル-18.19.20-トリノル・プロスタグランジン類素体は、高校与量においても、ネコに対する設圧体下作用が小さいことも注目に値する。裏面に示

低下させるという点である。

以上のように本発明は、扱への副作用が小さく既圧降 下作用が維持されているという教特の性質を示す】罪の 化合物である。上記したとおり、分子の重要な変形はオ ノガ鍼の理構型である。さらに、ある分子では現構造お よび/またはオメガ鉄の微快薬を導入しても、なお、あ る程度の嵌への割作用が認められる場合がある。ヘテロ 原子もまた環便袋オメガ鎖に導入してよい、現在の時点 では、特に17-フエニル-[8.18,20-トリノル-PGFs. 顕正体が最内障の治療のために非常に関告されている。 故物文献により、PGE,およびPGA。またはそのエステルが サルの10Pも低下させることが知られている(Blio等 (1989) を参照)。 PGE。の臨床試験も行われており、ヒ トにおける10Pの低下作用が認められている(Flachおよ びEliason (1988) )。即ち、重長類のTOPを低下させる PGF:。およびそのエスチルの類似性は理論的である。オ メガ鎖が変性されたその蛇のプロスタグランジンがオメ 、ガ鎖が変性されたPGF。と本質的に同じ性質、即ち、副 作用の無いIOPの低下作用を示すと推定することが最も **弁理的である。** 

された化合物の用量は、例えば要 V の用量より低いことがわかる。要回の用量は同じ変内の天然プロスタグランジンの用量とはっきりと比較しなければならない。同様のことが要 IV の場合にも言える。用量を増大させるにつれて副作用も増大することは明白である。しかしながら、サルで用いられたプロスタグランジン誘導体の用量はヒトボランティアで使用された用量と相対的に同じであり(変 V)、副作用は事実上無い。

オメガ鍼変性プロスタグランジン類像体の幾つか、特 に、17-フェニル-18.19.20-トリノル-PGF..-LE. 15ーデヒドロー17ーフエニルー18.18.20ートリノルー PGF..- IE、15-(R)-17-7エニル-18,19,20-トリノ ルーPGF..-IE、13.14-ジヒドロー17-フェニルー18. 19.20-トリノル-PGF1.-JEおよび18-フェニル-19. 20-ジノルーPGF。-1Eの触常人ポランティアの設圧に 対する作用を扱いに示す。全化合物とも展圧を有意に任 下させている。この点においては、化合物の何れも、有 常な説の刺激作用(最の不快感) を有さず、そして、13。 14-ジヒドロー17-フエニルー18,18,20-トリノルー PGF, . - IEおよび15 - デヒドロ-17 - フェニル-18,19. 20-トリノルーPGF。-IEのヒトにおける結蹊/強簧充 点の誘発性が何めて小さかったことは、特に重要である。 即ち、オメガ鎖が変性され、理量集されたプロスタグラ ンジン原数体の特徴は、これらの化合物が充血や不快感 のような顧者な低への制作用を開発することなくIOPを

8 .

A-PG. - 1E

## **以来:a) DCC/DNSO/DNE**

- b) NaH/ジメチルー2-オキソー4-フエニルプチ ルホスホネート/DNE
- a) CeCs..7H.O/WaBH./CH.TOH/ 78°C
- d) K,CO,/CH,OH
- o) Dibal/-78°0
- 「) NaCH,SOCH,/(4-カルボキシブテル)-トリフェ ニルホスホニウムプロミド/DMSO
- a) DBU/ipcl/Tel>

ネコの製にイソプロピルエステルとして適用した天然プロスタグランジ ン(PGFa.. PGDaおよびPGEa) およびオメガ鉄変性類像体の刺激作用。不 快感の平均の程度は各被験薬剤局所適用後60分間評価した。括弧内の数

<u> </u>		用量 (#9)	既の刺激の 鬼 度
PGF:イソプロピルエステル(-IE)		1	3.0±0.0
15-プロピオネートーPGE,-1E		0.1~1	3.0±0.0
15-プロピオホート-PGDs-IE		1	1.3±0.2
17-フエニルー18.19.20-トリノル - PGF: IE	(2)	1~5	0
15-テヒドロ-17-フエニル-18.19. 20-トリノル-PGFs1E	(3)	5	O
15-(R)-17-フエニル-18,19,20- トリノル-PCF <sub>2</sub> -1E	(7)	1~5	0
13.14-ジヒドロー17-フエニルー18. 19.20-トリノルーPGFs1E	(9)	1	0
17-フエニルー18,19,20-トリノル - PGF, - IE	(5)	0.3	0
13.14-ジヒドロー17-フエニルー18. 19.20-トリノルーPGA。- IE	(6)	1	0
16-フエニル-17.18.19.20-テトラ ノル-PGFs1E	(1)	1	2.2±0.3
16- (4-(メトキシ) フエニル) - 17.18.19.20-テトラノル-PGF <sub>1</sub> ,-IE	(8)		0.2±0.1
18-フエニル-19,20-ジノル-PGF。 - IE	(10)	1	0.7±0.1
19-フェニル-20-ノル-PGFsIE	(20)	1 ′	$0.5 \pm 0.1$
16-フエノキシ-17.18.19.20-テト フノル-PGF <sub>3-</sub> -IE	(4)	5	0.3±0.2

イソプロピルエステルとして適用した天松プロスタグランジン(PCFsaお よびPGE。)およびオメガ鉄変性類様体の適用後のウサギの裏における結

膜充血度

<u> </u>		用量 (pg)	充血度
PGF1イソプロピルエステル(-IE)		0.1	2.8±0.2
15ープタビオネートーPCE』~1E		0.5	2.7±0.3
16-フエニル-17.18,19.20-テトラ ノル-PGF <sub>1</sub> -1E	(I)	0.5	1.3±0.9
17-フエニルー18,19,20-トリノル -PGF3IE	(2)	0-5	2.0±0.3
15ーデヒドロー[7-フエニルー18.19, 20-トリノルーPGF <sub>2</sub> IE	(3)	0.5	0.7±0.3
15-(R)-17-フェニル-18.19.20- トリノル-PGFIE	(7)	0.5	2.0±0.0
13.14-ジヒドロー17-フエニルー18. 19.20-トリノルーPGF。-IE	(9)	0.5	.1.3±0.3
17-フエニル-18,19,20-トリノル- PGE <sub>2</sub> ,-IE	(5)	0.5	2.7±0.2
13.14-ジヒドロー17-フエニルー18. 19.20-トリノルーPGA。- IE	(8)	0.5	0.3±0.3
18-フェニル-19,20-ジノル-PGF;。-1E	(10)	0.5	0.3±0.2
19-フエニルー20-ノルーPGFa IE	(20)	0.5	0.2±0.2
16-フエノキシ-17,18.19,20-テトラノル-PGFs。-IE	(4)	0.5	2.3±0.3

カニクイザルまたはネコで国定した天然プロスクグランジン (PCS:2) およびオメガ製変性観像体の眼圧降下作兵	天乱プロスタグタ	ンジン (PGF.,)	およびオメガ	4次性医療体の	東田南下作用
<b>作に記載しない限りデーチはサルドおいて得られたものである。括点内の数値は数 [ の式参照。</b>	おいて得られたも	のである。格質	1の数値は表 1	の外参照。	-
* P<0.05で統計学的に有限とした。物質は局所適用した。	とした。物質は局	原産用した。			
** ネコの限のデータ					
		****	本様の『	役を彼の専門(事)	
		0	1-2	3 - 4	=
48	用量(如)	(mallg)	(all all all all all all all all all all	(mulig	(magg)
		E 11.4±0.7	8.3±0.5	8.0±0.8	9.3±0.8
			*	*	
PG3イソプロピルエステル(IE)	1.5	C 11.0±0.7	10.7±0.4	10.7±0.4 10.4±0.4 10.6±0.9	10.6±0.9
16-72-4-17,18,19,20-71	3.5	E 12.7±1.1	11.8±1.1	9.1±0.8	8.4±0.7
311-FOS1IE	€			*	#
		C 12.8±0.5	14.0±0.2	14.0±0.2 13.0±0.8 11.7±0.8	11.7±0.8
17-7エニル-18,19,20-トリノ	3.2	E 12.8±0.6	11.9±0.5	8.6±0.3	9.5±0.7

対限例 17.5±0.7 16.4±0.5 実施例 14.2±0.5 13.3±1.1

対限的 12.7±1.7 13.9±0.7 13.5±1.2 12.5±0.7 実施的 12.9±0.9 11.8±0.8 11.0±0.3 11.2±1.3

e 0

3

15-(R)-17-7 x = A-18,19,20-1-19 / A-PGTs.-1E

ව

15-デヒドロ-17-フエニル-18,19,20-トリノル-PGF.--IE

€

13.14-8EF0-17-7334-18.18,19,20-19/14-18

9

18-7±=4-19.20-57.4-

更施例 11.9±1.7

対関例 13.2±1.4 13.7±0.9 13.8±1.0 15.1±1.3 実験例 17.7±0.6 14.8±0.2 13.8±0.7 —

13.5±0.6 14.2±1.2 15.2±1.0 15.1±0.7 14.4±1.0 12.2±1.1 12.4±1.2 11.9±0.7

対脳的 13.5±0.6 実施的 14.4±1.0

対所例 15.2±0.1 13.7±1.2 14.4±0.2 13.2±0.5

	*	7 (R.B.)	1		
-			数子後の時間(時)		
		0	1 - 2	3 - 4	, "
** X	H & (10)	(malle)	(enfl)	(annigg)	(Infle)
13,14- ジヒドロ-17-フェニルー	10.4	6.11.1±0.9	8.3±0.6	6.9±0.4	7.7±0.8
18,19,20- + U / A-PGF IE	9	٠.		*	
		C 10.8±0.7	8.8±0.9	10.3±1.1	9.5±1.0
18-フェニルー19.20-ジノルー	3.1	€ 9.7±0.9	9.6±1.1	9.6±0.7	8.8±0.9
PG24 - IE	(10)				*
		C 10.1±1.0	9.4±1.2	9.8±1.2	9.4±0.9
16-7=7+4-17.18.19.20-7	2 **	E 20.5±1.2	25.7±1.2	19.2±1.8	15.0±1.2
1714-PG1IE	3	-			*
		C 20.7±1.2	22.7±[.]	19.5±0.9	19.2±0.8
18-(4-(11+2)-7221)-	3.2	E 11.2±0.9	10.5±1.3	9.8±1.4	9.2±0.9
17,18,19,20-テトラノル-PGF1-1E (8)	æ æ			*	
		C 10.4±1.1	10.8±1.0	11.3±1.4	9.2±0.6
19-7 x = 1 - 20 - 1 1 - PCF	**	E 16.9±1.0	16.8±0.7	15.8±0.8	18.1±1.2
	(S)			*	
		C 17.1±0.4	18.1±0.6	18.9±0.6	19.2±0.8

**始常人ポタンテイアにおける彼々のオメガ製製性・環境数PG\*。- 1.12類程体の展圧降下作用。物質像号は超到内。** 6 (mmHg) 10.1±0.7 牧子袋の時間(時) (ma/k) # (B \* p<0.05で統計学的有業条有りとした。 # 質 17-フェニル-18.19.20-トリノル-FG:-インプロビルエステル(1E) (2)

医水 味 老 報 告					
Lales	-		terrores appearant to PCT/	SE89/00475	
4	-	*******************************	Characters and the o		
A 41 K 31/537. C 07 C 177/00					
a. FRELE					
Chandie	ter System 1		Closefferson Sympos		
IPC 1	-4 / 1 A	41 K 31/357; C 07 C 1			
US CI		60:121; 514:577		i	
to the Estant that death Discountries and instituted at the Fernice Fernices *					
SE, NO, DK, FI classes as above					
II. POC	******	MATERIA PO DE RELEVARY			
Coursey .		December, "		Personal to Cheste the. W	
× .	EP. A2,	D 17D 258 (SYMIEX (U. 5 February 1984	S.A.) INC.)	1-7, 23	
1		ere peges 9 and 75-76		i 1	
1		JP. 61047459		i [	
l		AU, 573018 US, 4792617		:	
		0 222 004 (0555100)		·	
1 ^	U. A.	0 253 094 (RESEARCH OF CORPORATION OF JAPAN	EVELDIMENT	1-4, 23	
i		20 January 1988			
		3P. 63107927			
	-	US. 4824857			
A	EP. AZ.	0 093 380 (THE TRUSTED	ES OF COLUMNIA	1-23	
1		UNIVERSITY)		:	
		9 November 1983		: 1	
			4.09		
1	ŀ			: .	
1 :					
* ******		-	T 100 00000 00000 000 000		
"A" demand defined the person into all the personal to the per					
T performent for publical on profess the important of publical publication of pub					
** Secretary from these depotes on princip desirable or secretary for the secretary for principal and a few parts of the secretary for the secretary for principal and a few parts of the secretary for the secretary forecards for the secretary for the secretary for the secretary for					
of detailment outstands to an end detailment, and, configure to provide the configuration to become under outstands on the configuration of the configuratio					
			~		
	Artes Company		Other of Photos of the Instrument Ac-		
	1989-11-0		- Lines	-14	
-	d Statement Aust		Department of Authorized (Client	———i	
S-	edich Pete	int Office	Garan Karlsson	J	
Para PET SE	-	-			

PCT/SEPP/DDA73  PAPTITUD SUPPRINCATION CONTINUED FIRMS THE PSECON SESSET  ********************************					
PUPINESS SEPROMATIONS SYMMEN ELECTRON CLASS OWERS FOUND SINGLA REMARKS !  V. Declarations were all the service of colors of co		PCT/5E89/00a73			
VID Decision transfer the property of the second states and the second states are also state to the form the second states are second states and the second states are second states are second states. The present claims 1-5 are too broadly formulated to permit a magnitude of the present claims 1-5 are too broadly formulated to permit a magnitude by the present claims 12-22 assertly a method for treatment of the human or enimal body by the rappy.  4 Case magnitude 12-23 assertly a method for treatment or magnitude to a set sense which will be present a sense of the human or enimal body by the rappy.  4 Case magnitude 12-23 assertly a method for treatment or sense as a sense as sense as sense as a sense of the human or enimal body by the rappy.  4 Case magnitude 12-23 assertly as a sense of the human or a sense of the sense of the present of the human of the present of the sense					
The present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner of the present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a persit at the local property of the manner of the manner of the manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to be too breedly formulated to be too breedly formulated to be too be to	1	<del></del>			
The present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner of the present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a persit at the local property of the manner of the manner of the manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to be too breedly formulated to be too breedly formulated to be too be to					
The present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner of the present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a persit at the local property of the manner of the manner of the manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to be too breedly formulated to be too breedly formulated to be too be to		'			
The present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner of the present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a persit at the local property of the manner of the manner of the manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to be too breedly formulated to be too breedly formulated to be too be to	i				
The present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner of the present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a persit at the local property of the manner of the manner of the manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to be too breedly formulated to be too breedly formulated to be too be to	,	• •			
The present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner of the present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a persit at the local property of the manner of the manner of the manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to be too breedly formulated to be too breedly formulated to be too be to	•				
The present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner of the present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a persit at the local property of the manner of the manner of the manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to be too breedly formulated to be too breedly formulated to be too be to	• •	:			
The present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner of the present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a persit at the local property of the manner of the manner of the manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to be too breedly formulated to be too breedly formulated to be too be to	i i				
The present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner of the present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a persit at the local property of the manner of the manner of the manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to be too breedly formulated to be too breedly formulated to be too be to					
The present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner of the present alias I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a persit at the local property of the manner of the manner of the manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to persit a manner I -5 are too breedly formulated to be too breedly formulated to be too breedly formulated to be too be to	<u> </u>	<u> </u>			
The present claims 1-5 are too broadly formulated to permit a meaningful search.  Claims 12-22 appointy a method for treatment of the human or enimal body by therapy.  Claims 12-23 passed me accessed to the human or enimal search that are not coming to the human or enimal body by therapy.  Claim 12-23 has been extended as passed to the human committee that are not coming with the presented resolution on the search that the human or enimal resolution of the second medical indication, cf. 1. above.  Claim 23 has been extended as Peferring to the second medical indication, cf. 1. above.  Claim 12-25 has been extended as Peferring to the second medical indication, cf. 1. above.  Claim 12-26 has been extended by an extended date and or not order on experience with the method are break as CCT for Aux.  The Description of the second date to the human of the best bearing to be been presented as the second date of the human accessed as before the human accessed as before the human accessed as the second date of the human accessed as before the human accessed as the human accessed to the human accessed by the human accessed to the human					
The present claims 1-5 are too broadly formulated to permit a meaningful search.  Claims 12-22 appointy a method for treatment of the human or enimal body by therapy.  Claims 12-23 passed me accessed to the human or enimal search that are not coming to the human or enimal body by therapy.  Claim 12-23 has been extended as passed to the human committee that are not coming with the presented resolution on the search that the human or enimal resolution of the second medical indication, cf. 1. above.  Claim 23 has been extended as Peferring to the second medical indication, cf. 1. above.  Claim 12-25 has been extended as Peferring to the second medical indication, cf. 1. above.  Claim 12-26 has been extended by an extended date and or not order on experience with the method are break as CCT for Aux.  The Description of the second date to the human of the best bearing to be been presented as the second date of the human accessed as before the human accessed as before the human accessed as the second date of the human accessed as before the human accessed as the human accessed to the human accessed by the human accessed to the human	This Dispussed speep space pay not been southly and to receive at any state years after the	The first the federate received			
Bearingful assisting.  Claims 12-22 specify a method for treatment of the human or enimal body by therapy.  4D Claim toward 12-23 season has note to appear to be received communication to a out county with the presented implementation to the control of the presented implementation are surely as a season to a service of an extension.  Claim 13 has been extended as referring to the second medical indication, cf. 1. about.  4D Claim toward and the season to a control of the second section of the second medical indication, cf. 1. about.  5D Claim toward and the season to a second section of the second medical indication, cf. 1. about.  5D Claim toward and the second section of the second section of the second medical second medical indications are second section.  5D Claim toward additional accords have seen break part by the september of the second opposit down and have seen to the second section of the second second second second medical second seco					
body by therapy.  4. 22. Some second 12.2. Some or relate to parts of the management controlled history or an exemptive his provided representations to the control and committee the provided representations to the control and committee the provided representations to the control and committee the provided representation of the control and c					
Claim 23 has been extended on present and the second and content of the second and call indication, cf. 1. above.  2. Characteristics are also as the second and content of the second and call indication, cf. 1. above.  2. Characteristics breaks they are dependent above and content of the second on the matter and the second and the second and call indication.  2. Characteristics breaks they are dependent above and content of the second of the second and	Claims 12-22 epocify a method for treatment of the h body by therapy.	uman or enimal			
Indication, cf. 1. above.	4 CD Communication 12-27 resource that return to ports of the frequencing application that are not comply with the presented requirements and the contract of the complete and the contract of				
PCT THE SAMES  ***CONTRACTIONS WHERE SHETTY OF INVESTIGATION TO LABOURD 7  ***The International Sections Address Standard Investigated in the Standard assessment on Standard Sections 5  ***A of an international Sections Address Standard Standard Investigated in the Standard assessment on Standard Country of Labourd Sections 5  ***A distribution address Sections 5  ***A distribution address Sections 5  ***A distribution address Sections 5  ****A distribution address Sections 5  ***A distribution of the International Sections 5  ***A distribution of the Sections 5  ***A distribution of the International Sections 5  ***A distribution of Sections 5  ***A d		d medical			
PCT THE SAMES  ***CONTRACTIONS WHERE SHETTY OF INVESTIGATION TO LABOURD 7  ***The International Sections Address Standard Investigated in the Standard assessment on Standard Sections 5  ***A of an international Sections Address Standard Standard Investigated in the Standard assessment on Standard Country of Labourd Sections 5  ***A distribution address Sections 5  ***A distribution address Sections 5  ***A distribution address Sections 5  ****A distribution address Sections 5  ***A distribution of the International Sections 5  ***A distribution of the Sections 5  ***A distribution of the International Sections 5  ***A distribution of Sections 5  ***A d	-				
The International Sections Analysis that analysis investigate in the Startward assessment as Stitutes	PCT Ren Grap,				
At all trained additional accepts been made basing parts by the applicant, the immensional cooling appell downs of nonuncided characters of the Management appelled accepts have some basels under the application and the Management appelled accepts have some basels to applicate and the application and application and the application and the application and application application application and application application application and application appli	AT 000018ANALIGHE MHENT SMLLA ON MACHALINU IS PVENTING ;				
6. An office prime of the residual defilitional residuals have now bound up the application, this purpositional operate report common unit times plants of the informational equilibrium for original lines within parts, equilibrium, the property operate report common unit times a property of the application, property of the application of the common term of the common term of the application of the applicat	The immediated floridated Archaelly found studieds broadcast in the international assessment to it	-			
6. An office prime of the residual defilitional residuals have now bound up the application, this purpositional operate report common unit times plants of the informational equilibrium for original lines within parts, equilibrium, the property operate report common unit times a property of the application, property of the application of the common term of the common term of the application of the applicat		٠. ٠			
6. An office prime of the residual defilitional residuals have now bound up the application, this purpositional operate report common unit times plants of the informational equilibrium for original lines within parts, equilibrium, the property operate report common unit times a property of the application, property of the application of the common term of the common term of the application of the applicat					
6. An office prime of the residual defilitional residuals have now bound up the application, this purpositional operate report common well tiltime distincts of the informational equilibrium for original lines were paids, equivalently devilege. 6. No residual defilitional assess these sums tiltural pound or the application. Extensionally devilege. 7. No residual defilitional assess these sums tiltural pound to the application. Extensionally devilege. 8. No residuals from expensional to the absolute 16 to devices by devile represents. 8. In all residuals from expensional contents without playing an account too the intermediated devilege, and application of the following purposes of long purposes of long. 8. In all residuals are filtered. 9. The continued leaves from over-accomplational operatural protocol.	.n				
high the received distillational assessed from some standard good by the optionals. Enhancements, they assessed assessed assessed to see extended its discourse by about companies.  The optional of the production of the optionals enhanced offered ordering and accounted two, the thermodynamic discourse of and the optional of they applicated him.  The optional of they applicated him.  The optional of the production of the optional opt					
A discontratività della parti di se sociale di discontrati di la bottorio di se consistenti di la bottorio di secondo di la consistenti di la consi	8— All DMy obms of the crouded additional coasts have more through unit by the applicable, may long the makes share of the federaceous application for origin tree may pash, openfundly quality.	and surely shouly should special and			
Shatush on Platest  The additional boson flow wave constituted by applicating protect.	the received distributed states to be seen through good by the applicant. Enterpoyently, they interest the security first interest the distribution first interest to secure the states are supposed.				
The collision course have your constrained by continued a product.					

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載 【部門区分】第3部門第2区分 【発行日】平成8年(1996)6月25日

【公表番号】特表平3-501025

【公表日】平成3年(1991)3月7日

【年通号数】

[出願番号]特願平1-509228

【国際特許分類第6版】

A61K 31/557 ABL 9454-4C

ABV

## 手 統 精 正 名

平成 7 年 9 月 20日

特許庁長官 補川 佑二 殿

1. 事件の表示

平成1年特許顯第509228号

2. 棚正をする者

事件との関係 特許出版人

住 所 スウエーデン国エスー[7] 97 ストツクホルム (香地なし)

名称 フアーマシア・アクチエボラーグ

3. 代 租 人

住 所 東京都千代田区館町一丁目10番地 (鶏町広岸ビル)

電話 (3261) 2022

氏名 (9173) 高 木 千

(A 2 &)

- 4. 補正命令の日付 (自発)
- 5. 補正の対象

明細番および欝水の範囲



- 6. 補正の内箱
- I.請求の疑問を別紙のとおり情正します。
- Ⅱ. 明細書を次のとおり相正します。
- 1) 第1 質第9行の「製造に関する。」の後に「さらに詳しくいえば、本種明は特に13.14-ジヒドロー17-フェニルー18,19.20-トリノルーPGF。-イソプロピルエステルおよびそれを含有する緑内障をたは駅圧亢進治療のための最終用組成物に関する。」を加入します。
- 2) 以下の箇所において各々次のとおり補正します。

Ā	<u> </u>	横正前	梅正教
10	2 2	実施例 1	参考例1
11	2 1	实施例 2	参考例 2
· 12	1 6	英施例3	参考例 8
13	,10	実施例4	参考例 4
	14~15	实施例2.	参考例 2
	下から3	实施例 5	参考例 5
14	2	实施例 2	参考例 2
	11	爽施例6	多考例 8
	15	实施例 2	参考例 2
	下から4	实施例7	参考例7
18	4	实施例 2	参考例 2
	16	实施例8	参考例 8
	19	实施例7	参考例?
19	1 2	实施例 9	安施例1
	15	实施例7	参考例7
20	6	実施例10	参考例10
	9	实施例 7	参考例 7
	下から5	实施例11	参考例11
	下から2	英施例7	参考例 7

3) 第11頁下から7~6 庁を次のとおり補正します。

F3.8 (1H m)

5.3-5.7 (4I m)

4.1 (IH t)

7.1-7.3 (58 m) J

- 4) 第12頁第11行の「L.2 (6m)」を「L.2 (6H d)」と補正します。
- 5) 第13頁第9行の「7.15-7.35」を「7.1-7.3」と補正します。
- 6) 間貫第15行の「行なった。」の後に「粗生成物は肺離剤として酢酸エチル: アセトン (2:1) を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。」を加入します。
- 7) 第14页17行の「クロマトグラフィーに付した。」の後に「細配化 合物(6)は曲状の物質であった(収率48%)。」を加入します。
- 8) 両頁第20行の「4.35」を「4.3」と補正します。
- 9) 第15冥第7行の「険も」を「散0.49g (0.005モル) も」と補正 しはす。
- 10) 岡頁第14行の「(0.048)」を「(0.848モル)」と補正します。
- 11) 岡貫宋行の「4ーフェニル」を「5ーフェニル」と補正します。
- 12) 第16頁第1~2行の「ベンソイルエキシ」を「ベンゾイルオキシ」と補正します。
- 13) 岡瓦第6~7行の「ハイドライド」を「ハイドライド 0.478g (0.012モル)」と補正します。
- 14) 同頁第12行の「4-フエニル」を「5-フェニル」と補正します。
- 15) 岡頁第15行の『ケタノール』を『ラクトン』と楠正します。
- 16) 同頁第17行の「配合物を・・・・・・・・・・・ 提辞した。」を「混合物を意意で設 気徴弁子で提辞した。3時間後に」と補正します。
- 17) 同貫來行の「4-フエニル」も「5-フェニル」と補正します。
- 18) 第20頁第7行の「トリノル」を「ジノル」と補正します。

EI .t.

## 請求の範囲

- 1) 13.14-ジヒドロー17-フェニルー18.19.20-トリノルーPGF<sub>1</sub>.-イ ソプロピルエステル。
- 2) 眼圧低下有効量の13.14-ジヒドロー17-フェニルー18.19.20-トリノルーPCP。-イソプロピルエステルを設料用に適する担体中に含有する緑内障または既圧亢進の局所治療のための配料用組成物。